ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1964 N° 27

l'Ethylène - Imine - Benzoquinone (6870 R P)

Quelques applications en Médecine Vétérinaire

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Université)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

YACOUBI-SOUSSANE Hafid

Né le 3 Septembre 1937 à FES (MAROC)

Président : M. DARDENNE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse
M. LESCURE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

—

1964

l'Ethylène - Imine - Benzoquinone (6870 R P)

Quelques applications en Médecine Vétérinaire

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1964 N° 27

l'Ethylène - Imine - Benzoquinone (6870 R P)

Quelques applications en Médecine Vétérinaire

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Université)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

YACOUBI-SOUSSANE Hafid

Né le 3 Septembre 1937 à FES (MAROC)

Président : M. DARDENNE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

M. LESCURE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

—

1964

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur. . . . . MM. PONS.

Professeur honoraire. . . . . LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Chaire de Pharmacie - Toxicologie..... MM. GODFRAIN.
Pharmacie et Toxicologie.

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales. RICO.
Physique et Chimie Biologiques et Médicales.

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques..... PAVAUX.
Anatomie descriptive — Extérieur.
Anatomie appliquée.

Chaire de Physiologie - Thérapeutique..... PIERRE.
Physiologie.
Thérapeutique et Pharmacodynamie.

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique..... LOMBARD.
Histologie et Embryologie.
Anatomie Pathologique.

Chaire d'Inspection et Contrôle des Denrées Alimentaires. . . . . LABIE.
Inspection des Viandes.
Inspection du Lait.

Chaire de Parasitologie..... BRIZARD.
Zoologie appliquée — Parasitologie externe — Clinique.

Chaire de Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores. . . . . DARRASPEN.
Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores — Législation vétérinaire — Clinique.

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour..... TOURNUT.
Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour — Clinique — Clinique externe.

Chaire de Pathologie Chirurgicale..... COULON.
Technique chirurgicale — Pathologie chirurgicale — Clinique.

Chaire de Pathologie de la Reproduction..... BERTHELON.
Pathologie de la Reproduction — Obstétrique — Clinique.

Chaire de Pathologie des Maladies Contagieuses..... SAURAT.
Microbiologie - Immunologie.
Maladies Contagieuses — Police Sanitaire.

Chaire de Zootechnie..... PONS.
Ethnologie — Hygiène — Zootechnie — Economie Rurale.

Chaire d'Alimentation. . . . . FALIU.
Botanique appliquée - Agronomie - Alimentation.

MAITRE DE CONFERENCES

Microbiologie — Immunologie — Maladies Contagieuses — Police Sanitaire..... M. LAUTIE.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie Médicale — Législation Vétérinaire.....	MM. LESCURE, Agr.
Pharmacie — Toxicologie.....	MILHAUD, Agr.
Pathologie Chirurgicale.	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction.....	ROYAL.
Physiologie — Thérapeutique.....	FARGEAS.
Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour.	ESPINASSE.
Alimentation.	GRIESS.

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Droit Vétérinaire.	MM. LINON.
Botanique.	MORQUER.
Pisciculture.	SECONDAT.
Agronomie.	BRISEBOIS.
Economie Rurale.	SIMONIN.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0092

A MES PARENTS

Modeste témoignage d'affection et de reconnaissance pour l'exemple qu'ils m'ont donné et les sacrifices qu'ils ont consentis pour moi.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Officier de la Légion d'honneur.

Nous lui exprimons notre gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service et pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard pendant nos études. Qu'il reçoive ici le témoignage de notre attachement et de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR LESCURE

Agrégé de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous exprimons nos bien vifs remerciements pour ses conseils et l'aide active qu'il nous a apportée dans ce travail.

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années, la chimiothérapie des cancers faisait appel aux animaux, surtout dans un but expérimental. Son objectif principal restait et reste encore le traitement des cancers chez l'homme. Or, de même qu'en pathologie humaine, il existe chez nos animaux domestiques de nombreuses affections malignes et bénignes devant lesquelles le praticien reste impuissant. Il en est ainsi pour tous les cancers auxquels on ne peut appliquer les méthodes chirurgicales ou radiothérapiques. Dès lors, la chimiothérapie représente la seule voie de recherche pour trouver une sólution à ce grave problème médical.

Des nombreux travaux effectués dans ce domaine en médecine humaine, il ressort que de grands espoirs peuvent être fondés sur l'emploi des antimitotiques.

C'est l'une de ces substances que nous nous proposons d'étudier ici dans le cadre de la médecine vétérinaire.

Il s'agit de : l'Ethylène-Imine-Benzoquinone ou 6870 R.P.

Nous avons entrepris ce travail sous la direction de M. Escure, Agrégé de Pathologie Médicale à l'École Vétérinaire de Toulouse et avec la collaboration du Service de Chirurgie qui nous autorisait à traiter tous

les cas de cancers inopérables. Nos observations ont porté essentiellement sur des animaux de l'espèce canine.

Tout en rappelant que nous nous sommes placés dans ce travail sur le plan strictement clinique, nous allons essayer d'exposer les résultats que nous avons obtenus et nous nous efforcerons d'en tirer quelques conclusions thérapeutiques en médecine vétérinaire.

Nous présenterons ce travail selon le plan suivant :

Dans une première partie :

Nous étudierons le produit et nous ferons une brève analyse des différents travaux effectués sur le 6870 R.P.

Dans une deuxième partie :

Nous rappellerons les modes d'emploi du 6870 R.P. et nous présenterons nos observations cliniques.

Dans une troisième partie :

Nous exposerons les résultats obtenus et les applications pratiques qu'on peut espérer en médecine vétérinaire.

PREMIÈRE PARTIE

TITRE I : ETUDE DU PRODUIT

A. Historique

La chimiothérapie des cancers a fait d'énormes progrès ces dernières années. Elle visait essentiellement la recherche de substances capables de détruire les cellules néoplasiques ou d'inhiber leur développement. A l'inverse des thérapeutiques classiques (antibiothérapie, hormonothérapie...), elle ne se réclame pas d'hypothèse pathogénique et prétend simplement atteindre son but cytostatique. C'est ainsi que sont nés les antimitotiques, parmi lesquels on peut distinguer :

1° Les antimitotiques fusoriaux (colchicine et dérivés, uréthrane...), dont la zone d'attaque se situe au niveau de la cellule cancéreuse.

2° Les antimitotiques chromosomiques, qui sont des poisons de la mitose.

C'est à ce dernier groupe qu'appartient le 6870 R.P.

Comment est né ce produit ?

Hendry, Hower, Rose et Walpale avaient mis en évidence l'activité antimitotique des « Ethylène-Imine » dont les plus connues sont la Triéthylène-Mélamine (T.E.M.) et le Triéthylène-Thiophosphoramide (Thio T.E.P.A.).

Lehmann, Meier et Allgower ont montré, d'autre part, l'effet antimitotique des quinones, parmi lesquelles les quinones du benzol, de naphtaline et du phénanthrène sont les plus connues.

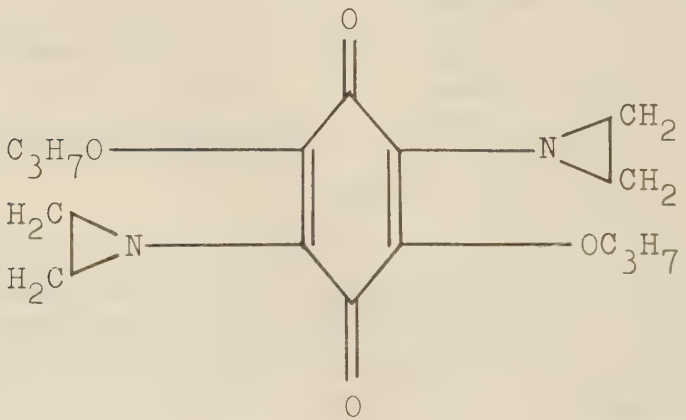
En 1956, des chercheurs suisses de Bâle et Domack, en Allemagne, ont eu simultanément l'idée d'associer à un noyau Ethylène-Imine le noyau quinone afin d'obtenir un produit où l'action antimitotique de chacun des deux groupements se trouverait renforcée.

Domack, Peterson et Gauss réussissent la synthèse de ce produit qu'est le Di-(n-propoxy)-2-5-Di-(éthylène-imino)-3,6-benzoquinone-1,4 ou 6870 R.P.

B. Nature chimique.

Propriétés physiques et physico-chimiques

Le 6870 R.P. destiné à la voie buccale est le Di-(n-propoxy)-2,5 Di-(éthylène-imino)-3,6 benzoquinone 1,4. Ce corps, dont la synthèse fut l'œuvre de Petersen et Gauss, répond à la formule développée suivante :



A l'état pur, le 6870 R.P. cristallise en aiguilles brunâtres. Son point de fusion est de 103,5-104°C. Il se dissout facilement dans l'éthanol, le benzène et le chloroforme, en donnant des solutions d'un brun rouge foncé; par contre, il est très peu soluble dans l'eau. Il est altéré par les substances à réaction acide et notamment par les acides minéraux.

Le 6870 R.P. soluble, destiné à l'administration par voie parentérale, est le Bis-(métoxy-2'éthoxy)-2,5 Bis-(éthylène-imino)-3,6 benzoquinone-1,4.

C. Etude expérimentale

Les propriétés cytostatiques de l'Ethylène-Imine-Benzoquinone ont été révélées par Domack.

1. *Action sur cultures tissulaires*

L'action inhibitrice du 6870 R.P. se manifeste vis-à-vis des cellules du sarcome de Yoshida à la dilution de 1 p. 10 000 000, dans du sérum physiologique. L'inoculation à l'animal de cellules mises en contact avec le 6870 R.P. pendant une à quatre heures demeure négative alors que les cellules témoins, plongées dans du sérum physiologique pur, n'ont rien perdu de leur activité.

2. *Expérimentation sur animaux de laboratoire*

Après administration quotidienne, par voie sous-cutanée, de 0,1 mg par kg ou de 1 mg à 10 mg *per os*, chez des rats préalablement inoculés par le sarcome de Yoshida, le processus tumoral est, la plupart du temps, enrayé. D'autre part, un traitement de dix à vingt jours, aux doses maximum tolérées par l'animal, peut amener la régression de tumeurs du volume d'une noisette.

On a constaté également une action inhibitrice du 6870 R.P. à l'égard du sarcome au benzopyrène et du carcinome de Walter chez le rat, du carcinome d'Ehrlich et du sarcome de Crocker chez la souris, de la tumeur de Brown-Pearce du lapin.

3. *Etude histologique*

Après administration d'une dose élevée, on constate que les cellules cancéreuses sont les premières à être atteintes et que leur altération est beaucoup plus accusée que celle du stroma et du tissu conjonctif environnant. La tumeur présente une structure en travées, les bords de celles-ci étant constitués par des éléments du tissu conjonctif subsistant entre les cellules tumorales détruites. D'après les recherches de Domack, confirmées par celles de Scholtissek, l'Ethylène-Imine-Benzoquinone agit essentiellement lorsque le pH des tumeurs est acide.

4. *Toxicité expérimentale*

La toxicité expérimentale du 6870 R.P. a été étudiée sur la souris.

Les doses léthales 50 p. 100, par kg de poids corporel, sont respectivement de 3 mg, 30 mg et 90 mg, selon que le produit a été administré par voie intrapéritonéale, sous-cutanée ou buccale.

TITRE II :

BRÈVE ANALYSE DES DIFFÉRENTS TRAVAUX EFFECTUÉS SUR LE 6870 R.P.

Depuis les premiers essais cliniques sur l'activité du 6870 R.P. réalisés par Wolf et Gerlich, le champ d'expérimentation de ce produit ne cessa de s'étendre. On peut dire qu'il fut utilisé dans presque tous les cancers où la thérapeutique classique a échoué. Devant l'importance de ces travaux et pour la clarté de l'exposé, nous allons adopter pour notre étude le plan suivant :

A. Travaux effectués sur les épithéliomas et sarcomes non hématopoïétiques.

B. Travaux effectués sur les affections malignes du système hématopoïétique et réticulo-endothélial.

A. Epithéliomas et sarcomes non hématopoïétiques

1. *Cancer du sein*

Les nombreux auteurs qui ont étudié l'activité de l'Ethylène-Imine-Benzoquinone dans le cancer du sein semblent accorder une certaine importance à ce traitement, surtout dans les formes métastatiques de ce cancer.

Pour J. Bernard, il y a un effet favorable de l'Ethylène-Imine-Quinone dans les épithéliomas du sein. Dans

une étude ultérieure. J. Bernard. Mathé et Weil soulignent que les quelques résultats obtenus dans les cancers du sein sont suffisants pour que cette thérapeutique soit tentée dans les cas de métastase osseuse de cet épithélioma. Ces conclusions vont dans le même sens que celles de Janbon, Bertrand et Flandre, qui ont observé quatre améliorations franches en ce domaine et qu'il serait utile de rappeler ici :

La première malade présentait une métastase coxale. Le traitement par l'Ethylène-Imine-Benzoquinone fit disparaître les douleurs et l'impotence fonctionnelle, tandis que les lésions osseuses se récalcifiaient.

Une autre malade présentait, après l'opération de Halstedt, des métastases pulmonaire et costale. La chimiothérapie fit régresser ces lésions.

Dans un autre cas, après intervention chirurgicale et ablation d'un module cancéreux, on notait une récidive *in situ* et la radiographie pulmonaire révélait un envahissement en « lacher de ballon ».

Le traitement par l'Ethylène-Imine-Benzoquinone entraîna la disparition de l'infiltration pariétale et des métastases pulmonaires. Une guérison apparente se maintenait six mois après la fin de la cure.

Et dans le dernier cas, la malade présentait une récidive sur cicatrice post-opératoire avec propagation à l'autre sein et épanchement pleural. Après le traitement, l'épanchement pleural disparut complètement, tandis que les autres signes régressèrent.

2. *Cancer du poumon*

Des nombreuses recherches effectuées dans ce domaine il ressort que l'activité du 6870 R.P. reste nulle en ce

qui concerne le cancer primitif du poumon, en particulier les cancers épithélioïdes.

Cependant, il est à noter à l'actif de ce produit les résultats suivants :

Gilbert. Dreyfus et leurs collaborateurs ont noté que l'un de leurs malades atteint du cancer du poumon a pu reprendre transitoirement son activité bien qu'il n'ait reçu qu'une faible dose du 6870 R.P. Chez un autre sujet, ils ont constaté une disparition totale de l'adénopathie et une régression de l'opacité pulmonaire.

De leur côté, Janbon. Bertrand et leurs collaborateurs ont constaté aussi que le traitement a effacé les images pulmonaires en « lâcher de ballon » chez l'un de leurs malades.

Bernard, Mathé et Weil ont noté que chez deux sujets qui présentaient une infiltration diffuse du parenchyme pulmonaire, le traitement emmena une nette amélioration.

Plus importante est l'étude de Gernez-Rieux qui, sur onze cas de cancers anaplasiques, ont noté « à deux reprises une régression notable de la masse tumorale broncho-pulmonaire et également, à deux reprises, de ses métastases ».

3. *Autres cancers*

De nombreux autres cancers furent traités par l'Ethylène-Imine-Benzoquinone avec des résultats plus ou moins encourageants.

Dans le domaine des cancers digestifs, J. Bernard a observé la stabilisation d'un énorme myxosarcome de l'épiplon et a noté que la régression de la tumeur se poursuivait après l'arrêt du traitement.

D'autre part, Ravina et Pestel parlent avec insistance de l'activité souvent heureuse de ce produit dans les tumeurs du système nerveux central, primitives ou secondaires.

B. Affections malignes du système hématopoïétique et réticulo-endothélial

Si de nombreux travaux s'accordent pour ne reconnaître aucune activité au 6870 R.P. dans les leucoses aiguës, il n'en est pas de même en ce qui concerne son intérêt dans le traitement des hémopathies malignes chroniques.

Pour J. Bernard, Mathé et Weil, le 6870 R.P. « représente la thérapeutique de choix des formes diffuses de réticulosarcome et de lymphosarcome ».

Par ailleurs, son activité n'est pas à négliger dans les leucémies lymphoïdes chroniques. Les résultats obtenus par Olmer, Godefroy et Serradimigni vont dans le même sens quand ils parlent de l'efficacité du 6870 R.P. dans le traitement des sarcomes ganglionnaires et des réticulosarcomes.

Ces mêmes auteurs ont souligné en outre l'effet heureux du 6870 R.P. sur la formule sanguine qui tend à revenir à la normale, sur l'hépatomégalie et la splénomégalie qui voient leur volume diminuer, et surtout sur les adénopathies qui fondent littéralement.

Mais ils insistent sur le fait que ce produit est assez leucopéniant et qu'il faut arrêter le traitement dès l'apparition de la leucopénie.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES

Lorsque ce travail nous fut confié, nous avons essayé de traiter tous les cas de cancer qui s'offraient à nous par le 6870 R.P. C'est ainsi que le Service de Clinique Chirurgicale du regretté Professeur PUGET, nous a permis de traiter tous les cancéreux qui ne relevaient plus des méthodes chirurgicales ou radiothérapiques. Mais la plus grande partie de nos observations fut recueillie sous la direction de M. l'Agrégé LESCURE dans le Service de Clinique Médicale. Nous nous sommes intéressés surtout aux leucoses canines et en particulier aux lymphadénies aleucémiques, car ces cas étaient relativement fréquents lors des consultations de médecine.

Après avoir rappelé la présentation du produit, sa posologie, ses voies d'administration et les accidents du traitement, nous exposerons nos observations selon le plan suivant :

A. Cancers non hématopoïétiques.

B. Affections malignes du système hématopoïétique et réticulo-endothélial.

1° Etude clinique des leucoses des carnivores domestiques.

2° Observations.

C. Résultats obtenus et conclusions pratiques à formuler.

Nous tenons à adresser ici tous nos remerciements à la Société Parisienne d'Expansion Chimique qui a bien voulu mettre à notre disposition un échantillonnage important du 6870 R.P., sous ses différentes présentations. nécessaire à notre étude.

TITRE PREMIER :

PRÉSENTATION DU PRODUIT

Le 6870 R.P. est présenté sous les formes suivantes :
1° *Pour la voie parentérale :* 6870 R.P. soluble.

Nécessaire comprenant :

a) 5 ampoules matras renfermant 10 mg de bis-(méthoxy-2'éthoxy)-2.5 bis-(éthylène-imino)-3,6 benzoquinone-1,4 à l'état sec.

b) 5 ampoules de 10 ml de soluté physiologique normal.

2° *Pour la voie buccale :*

Capsules dosées à 5 mg de di-(n-propoxy)-2,5 di-(éthylène-imino)-3,6 benzoquinone-1,4. (Flacons de 30 capsules).

A. Posologie

Au début de notre travail, nous ne disposions d'aucune indication en ce qui concerne la posologie du 6870 R.P. chez les carnivores domestiques. Nous avons commencé le traitement avec la dose de 5 mg pour 10 kg de poids vif par jour et par la voie intraveineuse. Après quatre ou cinq jours consécutifs de traitement, un chien est trouvé mort dans sa cage, alors que l'autre était dans un état

alarmant. Instruit par ces premiers échecs, nous avons espacé les injections et la posologie suivante fut bien supportée par les chiens :

5 mg par 10 kg de poids vif tous les cinq jours, avec un maximum de 40 mg.

Notons que des doses plus fortes sont supportées par la voie buccale, surtout pour les cancers non hématopoïétiques. On peut indiquer la posologie suivante :

Trois capsules de 5 mg par jour (matin, midi et soir) pendant cinq jours. Arrêter le traitement pendant cinq jours, puis le reprendre les cinq jours suivants.

B. Voies d'administration

Voie intraveineuse

On prépare la solution en introduisant dans l'ampoule matras renfermant 10 mg de 6870 R.P. à l'état sec, le contenu d'une ampoule (10 ml) de soluté physiologique et on agite jusqu'à dissolution complète. La solution ainsi obtenue sera injectée immédiatement par voie intraveineuse, en poussant l'injection lentement, après s'être assuré que l'aiguille a bien pénétré dans la lumière de la veine. Il n'est pas inutile d'insister sur ce dernier point, car, comme nous le verrons plus loin, l'injection du produit en dehors de la veine entraîne certains accidents.

Voie buccale

L'administration *per os* des capsules de 6870 R.P. paraît être bien supportée par le chien. Elle est particulièrement indiquée chez les animaux peu dociles.

Applications locales

Les injections intratumorales, intrapleurales ou intra-

péritonéales du 6870 R.P. sont mentionnées dans plusieurs travaux. Pour notre part, nous ne les avons pas utilisées.

C. Accidents et suites du traitement

Au cours du traitement des cas observés, nous avons noté les accidents et incidents suivants :

1° *Incidents locaux-régionaux*

Quand on injecte le produit en dehors de la veine, il se développe une plaque d'œdème qui évolue le plus souvent vers la résolution, mais dans un cas elle évolua vers l'escarification.

Nous n'avons point observé de phlébite.

2° *Incidents digestifs*

Souvent, après la première intervention, on note de l'anoréxie, des vomissements, de la constipation et de l'amaigrissement.

3° *Complications hématologiques*

Après les nombreuses numérations globulaires et formules leucocytaires effectuées avant, au cours et après le traitement, nous avons constaté les effets suivants :

a) *Lignée rouge :*

L'action du 6870 R.P. se fait peu sentir sur la lignée rouge. Chez certains sujets, on a constaté une légère diminution du nombre total des globules rouges.

b) *Lignée thrombocytaire :*

Nous ne disposions point de moyens techniques pour la numération des plaquettes. Toutefois, chez le premier

sujet traité qui a reçu une dose assez élevée de 6870 R.P., nous avons noté des phénomènes hémorragiques ; seraient-ils en liaison avec une diminution des thrombocytes ?

c) *Lignée blanche :*

Chez la plupart des sujets traités, nous avons constaté une chute importante du nombre des globules blancs. Cette leucopénie s'installe précocement après la première intervention. L'analyse des différentes formules leucocytaires d'un même sujet au cours du traitement montre qu'il y a une baisse des lymphocytes, alors que le pourcentage des polynucléaires neutrophiles reste inchangé ou même augmenté sensiblement.

Ces différents incidents sanguins nous conduisent à insister sur la nécessité de pratiquer régulièrement des numérations globulaires et des formules leucocytaires, avant, au cours et après le traitement.

TITRE SECOND :

OBSERVATIONS CLINIQUES

A. Observations sur des cancers non hématopoïétiques

Observation n° 1

Chienne, Berger allemand, 14 ans, poids : 27 kg, présentée le 29 novembre 1962 à la Clinique de Chirurgie.

L'animal présente deux tumeurs mammaires volumineuses. Il a une respiration dyspnéique et sifflante. Il présente un tirage inspiratoire. A la percussion, on décèle une matité déclive des deux côtés de la cage thoracique. La température est sub-normale.

Le sujet est jugé inopérable et nous a été confié pour essayer de le traiter avec le 6870 R.P. On soupçonnait l'existence de métastases pulmonaires. La radiographie du poumon (radio n° 62.561) ne permet de déceler aucune opacité.

La chienne est hospitalisée et on pratique les premiers examens sanguins :

1. *Numération globulaire :*

Globules rouges.	4 740 000
Globules blancs.	4 000

2. *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires :

Neutrophiles	97 %
Eosinophiles	0 %
Lymphocytes	2 %
Monocytes	1 %

Donc l'animal est anémié et présente une lymphopénie nette.

Traitement :

Nous lui injectons, le 29-11-1962, 10 mg du 6870 R.P. par voie intraveineuse.

Nous répétons ce traitement pendant quatre jours consécutifs, portant la dose totale injectée à 40 mg. L'animal perd l'appétit, devient triste et très faible, cependant que sa respiration devient plus calme.

Après la quatrième injection, on pratique une nouvelle numération globulaire qui nous révèle une nette leucopénie : 2 500 globules blancs.

Dans les jours qui suivent, l'animal ne s'alimente plus et on est obligé de le soutenir par des injections sous-cutanées de sérum glucosé. L'état des tumeurs mammaires reste inchangé.

Le propriétaire de la chienne nous invite à sacrifier l'animal.

Autopsie :

A l'autopsie, on a relevé les lésions suivantes :

— tumeurs mammaires inguinales,
— tumeurs sur oviducte et vagin (polypes),
— métastases périphériques au ganglion inguinal,
— pas de métastases pulmonaires,

— présence de foyers de pneumonie,
— néphrite chronique,
— mouvements de cirrhose.

Conclusion :

Quand on a entrepris le traitement, le sujet était en très mauvais état et l'évolution des tumeurs était très avancée. Le volume des tumeurs n'a pas changé et à l'autopsie, les métastases étaient toujours présentes.

⁂

Observation n° 2

Chienne. Berger allemand. 12 ans, poids : 20 kg, présentée au Service de Chirurgie le 29-11-1962.

La chienne présente une énorme tumeur siégeant au niveau des mamelles inguinales. Elle nous est confiée car la tumeur est inopérable.

L'animal est très maigre, mais conserve une certaine gaîté. Le propriétaire nous prévient qu'il est très méchant et mordeur. Aussi, nous avons préféré lui administrer le médicament par la voie buccale.

Traitement :

Avant de commencer le traitement, on fait les examens sanguins, dont on trouvera les résultats plus loin.

On fait prendre à l'animal, pendant cinq jours consécutifs, trois capsules de 5 mg du 6870 R.P. par jour.

L'animal semble bien supporter le produit et mange toute sa ration. Mais la tumeur ne régresse point et commence à s'ulcérer. La chienne se lèche continuellement.

Après ces cinq jours de traitement, on fait de nouveaux examens sanguins :

	AVANT LE TRAITEMENT	APRÈS 5 JOURS DE TRAITEMENT 75 mg 6870 R.P.
Numération globulaire :		
— Globules rouges.	5 000 000	4 270 000
— Globules blancs.	5 400	5 200
Formule leucocytaire :		
— Polynucléaires neutro. . . .	85 %	89 %
— Polynucléaires eosino. . . .	1	2
— Lymphocytes.	10	8
— Monocytes.	4	1

Après l'administration *per os* de 75 mg du 6870 R.P. nous notons peu de modification dans la formule.

J'ai arrêté le traitement pendant cinq jours, puis je l'ai repris avec la même dose journalière. La tumeur continue à s'ulcérer. Nous conseillons la sacrification de l'animal à son propriétaire.

Autopsie :

Présence d'une tumeur volumineuse au niveau de la mamelle inguinale. La tumeur est ulcérée. Un prélèvement effectué sur la tumeur montre qu'il s'agit d'un myxome.

A la section, le centre de la tumeur est rouge, hémorragique, anfractueux, la périphérie est gélatiniforme.

Au niveau du foie, on note la présence d'adénomes graisseux.

Sur les ovaires présence de kystes.

L'animal est très gras.

Conclusion :

L'animal semblait bien supporter le 6870 R.P. par la voie buccale. Nous avons constaté peu de changement dans la formule sanguine après l'administration de 75 mg de 6870 R.P. Aucune régression du myxome mammaire n'est notée.

*
**

Observation n° 3

Chienne caniche. 12 ans. poids : 18 kg. présentée le 6-12-1962 à la Clinique de Médecine. L'animal présentait deux tumeurs mammaires. sa respiration était dyspnéique. A la percussion. on notait une zone de matité au niveau du poumon droit. En face de cette zone. l'auscultation révélait un silence total. La température du sujet était normale.

On fait une radiographie thoracique et sur le cliché, on voit nettement plusieurs opacités (radio n° 62.575).

Ces signes cliniques et radiologiques précisent le diagnostic d'un cancer de la mamelle avec des métastases pulmonaires.

Traitement :

J'ai pratiqué les examens sanguins suivants :

1. *Numération globulaire :*

Globules rouges.	4 670 000
Globules blancs.	3 900

2. *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires :

Neutrophiles.	100 %
Eosinophiles.	0 %

Il existe donc une lymphopénie nette.

Le chien reçoit par la voie intraveineuse une injection de 10 mg du 6870 R.P.

Le lendemain, le chien nous a paru déprimé, triste et refusait toute nourriture.

Sa propriétaire refusa qu'on continuât les soins et a emmené son chien.

Conclusion :

Le chien n'a séjourné que deux jours dans le chenil et nous n'avons pu le suivre plus longtemps. Il aurait été intéressant de suivre les images radiologiques de l'évolution des métastases pulmonaires.

⁂

Observation n° 4

Chienne Loulou, 10 ans, 11 kg, présentée à la Clinique de Chirurgie le 18 mars 1963.

Cette chienne a été opérée à deux reprises et à quatre mois d'intervalle, pour l'ablation de tumeurs mammaires. Un an après la seconde intervention, l'animal présentait de nombreux petits nodules métastatiques au niveau des mamelons qui lui restaient et sur l'emplacement des anciennes tumeurs.

Traitement :

L'animal ne pouvant être hospitalisé pour des raisons d'ordre affectif, nous avons prescrit à son propriétaire le traitement suivant :

— Faire prendre à l'animal deux capsules de 5 mg de 6870 R.P. par jour et pendant cinq jours.

— Arrêter le traitement cinq jours, puis le reprendre pendant la même durée.

Le chien nous est présenté une vingtaine de jours plus tard. Il paraissait gai et en bon état. Les nodules mammaires sont restés dans un état stationnaire. Nous avons conseillé au propriétaire de nous ramener la chienne un mois plus tard, mais on ne l'a plus revu.

Conclusion :

Il semble que le traitement (100 mg du 6870 R.P.) ait stabilisé l'évolution de ces nodules métastatiques.

***

Observation n° 5

Chienne « courant », 8 ans, 14 kg, présentée le 30-12-1962 à la Clinique de Chirurgie.

L'animal présentait un groupe de trois tumeurs mammaires au niveau des mamelles abdominales. Elle paraissait assez gaie et ne présentait aucun symptôme respiratoire.

La chienne est hospitalisée et nous pratiquons aussitôt les examens sanguins. La formule sanguine est à peu près normale, comme on peut le voir au tableau plus bas.

Traitement :

Pendant six jours consécutifs, nous avons donné à l'animal trois capsules de 5 mg du 6870 R.P. par jour, soit au total 90 mg.

Une nouvelle formule leucocytaire est effectuée le 6 décembre. Nous constatons une leucopénie importante qui nous oblige à arrêter le traitement.

Pendant cette période, l'animal a conservé son appétit et sa gaîté, mais le volume des tumeurs restait stationnaire.

Le 11 décembre, nouveaux examens sanguins :

	AVANT LE TRAITEMENT	LE 6-12-62 APRÈS 90 MG DU 6870 R.P.	LE 11-12-62
Numération globulaire :			
— Globules rouges.	7 000 000	6 790 000	5 200 000
— Globules blancs.	5 000	1 800	1 400
Formule leucocytaire :			
— Polynucléaires neutro. .	78 %	78 %	77 %
— Polynucléaires eosino. .	1	1	2
— Lymphocytes.	17	10	16
— Monocytes.	4	1	5

Nous constatons que la leucopénie, qui s'est installée après une dose totale de 90 mg du 6870 R.P., a continué à évoluer après l'arrêt du traitement.

La chienne a été sacrifiée et à l'autopsie nous avons relevé les lésions suivantes :

— tumeurs mammaires,

— aucune métastase n'a été relevée,

— néphrite chronique,

— légère gastrite,

— parasitisme intestinal,

— rate normale.

Il semble donc que ces tumeurs mammaires étaient des tumeurs bénignes.

Conclusion :

Le traitement n'a eu aucun effet sur l'évolution de ces tumeurs mammaires. Il nous est très difficile de dire qu'il a empêché l'apparition de métastases. Mais on peut affirmer pour ce sujet que le 6870 R.P. est leucopéniant et que cette leucopénie s'accentue même après l'arrêt du traitement.

B. Observations relatives aux affections malignes du système hématopoïétique et réticulo-endothélial

Avant d'exposer nos observations, il nous paraît utile de faire une brève étude des leucoses chez les carnivores. Nous nous intéresserons particulièrement à l'étude clinique des lymphadénies aleucémiques chez le chien, car ces affections forment la majeure partie des cas que nous avons eu à traiter.

1° *Les leucoses des carnivores*

Les leucoses ont été définies en 1955 par Drieux comme étant « des affections de l'appareil réticulo-hystiocytaire, d'évolution maligne, caractérisées par un trouble irréversible de la différenciation leucocytaire avec ou sans modification cytologique du sang ».

Cette définition nous conduit à distinguer deux sortes de leucoses :

1) Les leucoses leucémiques au cours desquelles à l'hypertrophie des tissus leucopoïétiques va s'associer une modification de la formule sanguine.

2) Les leucoses aleucémiques où le tableau hématologique reste normal ou presque, malgré l'état des tissus hématopoïétiques.

Nous allons essayer de dresser le tableau clinique de ce second groupe de leucoses car c'est lui qui nous a le plus occupé dans ce travail.

Etude clinique de la leucose aleucémique chez le chien :

Cette forme de leucose est encore appelée *lymphadénie aleucémique*. Elle est caractérisée par une hypertrophie généralisée des tissus leucopoïétiques là où ils se trouvent notamment au niveau des ganglions lymphatiques, et par une formule sanguine peu ou pas modifiée.

Les signes du début :

Au début, la maladie passe souvent inaperçue.

On note des signes d'asthénie : il y a une atteinte de l'état général. Le chien apparaît triste, adynamique, s'essouffle rapidement. Son poil est sec, hirsute et la peau se désquame. Son appétit est capricieux, irrégulier. Parfois on note des troubles digestifs : vomissements, diarrhée ou de la constipation. L'anémie est constante, mais elle est peu marquée et progressive.

La température est normale, mais on peut noter des oscillations thermiques de l'ordre de 1°C à 1,5°C.

A la fin de cette période du début, qui dure de quelques semaines à quelques mois, l'abattement de l'animal est considérable.

La phase d'état :

Cette phase est caractérisée par l'hypertrophie ganglionnaire.

Cette hypertrophie semble débuter au niveau des ganglions situés à la partie antérieure du corps : les premiers atteints seraient les sous-maxillaires, puis les parotidiens, puis les préscapulaires, les prépectoraux et enfin les poplités. Cette hypertrophie évolue rapidement et de façon symétrique. Les ganglions se présentent alors comme des masses de la taille d'une noix et qui sont dures, indolores, bien délimitées, mobiles sous la peau et ne suppurent jamais. Ils sont facilement décelables pour les ganglions externes, et les mésentériques se reconnaissent par la palpation abdominale.

Ces adénopathies peuvent entraîner des troubles fonctionnels d'origine mécanique : ainsi, l'hypertrophie des rétropharyngiens peut entraîner un œdème de la tête.

L'hypertrophie des ganglions bronchiques entraîne une toux sèche et quinteuse, une respiration irrégulière, de la dysphagie et un gonflement des jugulaires.

On peut noter parfois de l'ictère ou de l'ascite à la suite de l'hypertrophie des ganglions mésentériques.

La rate et le foie sont légèrement hypertrophiés et de façon tardive.

Etude du syndrome hématologique :

Rappelons la formule normale du chien :

1° *Numération globulaire :*

Globules rouges. . . . . 6 millions/mm^3

Globules blancs. . . . . 9 500/mm^3

2° *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires :		
neutrophiles.	70	%
basophiles.	0,5	%
éosinophiles.	3	%
Lymphocytes.	22	%
Monocytes.	4	%

Dans la lymphadénie aleucémique on va noter :

1° *Une hypoglobulie :* le nombre de globules rouges est de l'ordre de 4,5 à 5 millions. Il y a une légère anémie, le plus souvent normochrome, parfois hypochrome.

2° *Une thrombopénie :* le sang se coagule lentement.

3° *Légère leucopénie :* le nombre de leucocytes peut atteindre chez le chien un chiffre inférieur à 5 000 par mm^3.

Dans la formule leucocytaire on note surtout une légère baisse du taux lymphocytes.

Etude des lésions :

1° *Lésions ganglionnaires :*

Sont les plus constantes. Hypertrophie générale et symétrique de tous les ganglions. La surface en est lisse, la consistance ferme.

En coupe : On a une section d'un blanc mât ou gris sale, et par raclage on obtient une pulpe lactescente. On peut y trouver des foyers de ramollissement et hémorragiques.

Au microscope : Il y a une prolifération énorme de cellules rondes incluses dans un fin réticulum. On note

peu de lymphoblastes et de grands lymphocytes. Les zones de nécrose sont entourées par une trame conjonctivo-vasculaire parsemée de cellules rondes ou polygonales avec des granulations.

2° *Lésions spléniques :*

L'hypertrophie de la rate est très modérée. Sa surface est lisse. En coupe, on voit de gros nodules gris clairs qui sont les corpuscules de Malpighi hypertrophiés.

3° *Lésions hépatiques :*

Le foie est tuméfié, clair, ferme. La lobulation est nette. Parfois, on y trouve des formations nodulaires, blanchâtres, de la taille d'une noix.

4° *Lésions de la moelle osseuse :*

La moelle se présente comme une gelée gris-rouge.

Au microscope, on note des amas de lymphocytes et de lymphoblastes dans les sinus sanguins.

Diagnostic :

Au début de l'affection, le diagnostic sera difficile; on se basera sur les signes suivants : asthénie, appétit capricieux, maigreur, alors que la température reste normale.

Pendant la phase d'état, le diagnostic est facile et sera basé essentiellement sur :

1° L'hypertrophie ganglionnaire généralisée et symétrique.

2° Sur un hémogramme à peu près normal, la formule leucocytaire donne de précieuses indications et on note :

— une diminution du nombre total des globules blancs, nombre inférieur à 5 000/mm^3;

— une légère diminution des lymphocytes.

Diagnostic différentiel :

Il sera fait essentiellement avec les adénites d'origine tuberculeuse. Mais, dans ce cas, les ganglions sont durs, bosselés et les adénites ne sont pas généralisées. La tuberculination de l'animal fera lever tous les doutes.

B. Observations relatives aux affections malignes du système hématopoïétique et réticulo-endothélial

Observation n° 6

Chienne, Bleu d'Auvergne, 8 ans, poids : 23 kg, présentée le 4-1-1963 à la Clinique de Médecine de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

La chienne présentait une hypertrophie généralisée de tous les ganglions externes. Sa température est normale. Le sujet est très affaibli. Ses muqueuses sont pâles. Je lui fais deux frottis sanguins et je pratique les prélèvements sanguins en vue de l'établissement de la formule leucocytaire. L'examen clinique et les résultats des examens sanguins nous conduisent à faire le diagnostic de lymphadénie aleucémique.

La chienne est hospitalisée.

Traitement :

Le 5 janvier :

Je fais une première injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P. à l'animal.

Le 6 janvier :

Je répète le même traitement. L'animal est toujours abattu et se nourrit peu. Je lui injecte 50 cm^3 de sérum glucosé en sous-cutanée.

Le 7 janvier :

Je fais le même traitement.

Le 8 janvier :

J'ai constaté qu'il y a une légère régression du volume des ganglions de la partie antérieure du corps.

Je fais de nouveau une numération globulaire et une formule leucocytaire, dont on trouvera les résultats plus loin.

Les 9, 10, 11 et 12 janvier :

L'animal est de plus en plus abattu. Il présente de la constipation. Il reçoit chaque jour 10 mg du 6870 R.P. par la voie intraveineuse.

Le 13 janvier :

Je pèse l'animal, poids : 20,5 kg. Donc l'animal continue à maigrir.

Les ganglions sous-maxillaires, parotidiens et préscapulaires ont nettement diminué de volume. Les ganglions poplités restent volumineux. Je fais une nouvelle injection du 6870 R.P.

Le 14 janvier :

Je fais une injection de 50 cm^3 de sérum glucosé en sous-cutanée à l'animal et 2 cm^3 d'heptamyl.

Les 15 et 16 janvier :

Je fais le même traitement :

— 50 cm^3 de sérum glucosé en sous-cutanée;
— 10 mg du 6870 R.P. par voie veineuse.

Il est à noter que l'injection intraveineuse est devenue de plus en plus difficile à effectuer car au niveau des veines saphènes externes des deux membres postérieurs il s'est formé des zones indurées.

Le 17 janvier :

Je pratique de nouveau les examens sanguins :

Numération globulaire :	AVANT LE TRAITEMENT	APRÈS INJECTION DE 30 MG DU 6870 R.P. LE 8-1-63	APRÈS INJECTION DE 100 MG DU 6870 R.P. LE 17-1-63
— Globules rouges.	5 370 000	4 550 000	3 150 000
— Globules blancs.	2 700	6 200	4 200
Formule leucocytaire :			
— Polynucléaires neutro. .	57 %	82 %	80 %
— Polynucléaires eosino. .	0	1	0
— Lymphocytes.	39	12	15
— Monocytes.	4	5	5

Ce tableau comparatif nous montre :

1° *Avant le traitement,* le chien présentait une leucopénie accompagnée d'une neutropénie réelle, car le nombre absolu des neutrocytes par mm^3 est abaissé. Ce tableau sanguin est rare et inhabituel.

2° *Après l'injection* intraveineuse de 30 mg du 6870 R.P., tout paraît rentrer dans l'ordre et la formule sanguine est à peu près normale alors.

3° *Dix jours plus tard,* alors que le chien a reçu au total 100 mg du produit. la leucopénie s'installe de nouveau et nous oblige à arrêter le traitement.

Le 18 janvier :

L'animal ne se nourrit plus et il se trouve dans un état de marasme total.

Le traitement est interrompu.

Le 22 janvier :

Avec l'accord du propriétaire. j'ai sacrifié l'animal.

Résultat de l'autopsie :

Les lésions suivantes ont été constatées :

— hématome sous-pleural,

— suffusions cardiaques,

— suffusions spléniques,

— néphrite aiguë avec hémorragies sous-capsulaires,

— gastrite hémorragique,

— entérite hémorragique,

— parasitisme.

Conclusion :

Après le traitement. il y a une fonte nette des adénopathies. Mais il y a apparition d'un syndrome hémorragique qui est confirmé par le tableau nécropsique.

⁂

Observation n° 7

Chienne, Boxer. 6 ans, poids : 21 kg, présentée à la Clinique de Médecine le 5 novembre 1962.

A l'examen clinique, ce qui nous frappe c'est l'hypertrophie très importante de tous les ganglions palpables de l'animal.

L'animal est maigre, il présente une respiration dyspnéique, sa température est normale. En plus, il présente un abdomen volumineux.

Analyses effectuées :

— *Analyse d'urine :* présence de pigments biliaires.

— *Ponction de l'abdomen :* le liquide recueilli présente une réaction de Riwalta négative. Il s'agit donc d'un liquide d'ascite.

— *Numération globulaire et formule leucocytaire* révèlent une formule sanguine normale. Mais il y a une anisocytose marquée.

— *Radio pulmonaire :* présence d'opacités au niveau du poumon.

Les examens cliniques et de laboratoires nous ont conduit au diagnostic suivant : l'animal présente une *lymphadénie aleucémique* et une *ascite.*

L'animal est hospitalisé dans le chenil de médecine.

Le 6 novembre 1962 :

Examens sanguins.

Le 7 novembre :

Première injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P.

Le 8 novembre :

Deuxième injection de 10 mg du 6870 R.P.

Le 9 novembre :

Le volume des ganglions a sensiblement diminué.

Je fais une troisième injection intraveineuse de 10 mg de 6870 R.P. et en sous-cutanée 30 cm^3 de sérum glucosé.

Nouvelle ponction du liquide d'ascite.

Le 10 novembre :

Seuls les ganglions poplités ont encore un certain volume.

Quatrième injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P.

Le 11 novembre :

L'animal paraît plus gai et se nourrit bien.

Le 12 novembre :

Nouveaux examens sanguins :

Numération globulaire :

Globules rouges	6 200 000
Globules blancs	6 000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires :	
neutrophiles	66 %
éosinophiles	6 %
Lymphocytes	21 %
Monocytes	7 %

Le 13 novembre :

Cinquième injection du 6870 R.P.
L'animal est pesé de nouveau : 19,5 kg.

Le 14 et 15 novembre :

Disparition complète des adénopathies. Je continue le traitement en faisant une injection intraveineuse du 6870 R.P. par jour.

Le 16 novembre :

Je trouve l'animal triste, abattu. Sa température est alors de 40,2°C.

A cette époque, il y avait dans le chenil plusieurs chiens qui avaient la rhyno-amygdalite contagieuse. L'animal se serait contaminé alors. Je lui ai fait le traitement suivant :

Pénicilline.	1 million
Streptomycine.	1 g
Sérum glucosé.	30 cm^3
Heptamyl.	2 cm^3

Le 17 novembre :

La température de l'animal est de 39,6°C. Je lui injecte 600 mg de Tyfomycine.

Dans l'après-midi, le propriétaire est venu chercher son chien et on a été obligé d'arrêter cette observation.

Le 29 novembre :

J'ai été informé par M. le Professeur Lescure que le chien est mort après avoir présenté une hémoptysie.

Conclusion :

Le traitement a fait disparaître les adénopathies. Mais, là aussi, nous constatons des phénomènes hémorragiques après l'injection par voie veineuse de fortes doses (70 à 100 mg) du 6870 R.P. Au cours du traitement, la formule sanguine a peu varié.

⁂

Observation n° 8

Chien, Boxer, âge : 8 ans, poids : 18 kg, présenté à la Clinique de Médecine le 18 février 1963.

Ce qui nous frappe chez ce chien, c'est l'hypertrophie générale de tous ses ganglions palpables.

On pratique les examens suivants :

1° *Examens hématologiques :*

— Numération rouge et blanche :

Hématies	4 640 000
Globules blancs	4 000

— Formule leucocytaire :

Polynucléaires :	
neutrophiles	87 %
éosinophiles	1 %
Lymphocytes	9 %
Monocytes	3 %

2° *Analyse d'urine :*

Albumine	0
Pigments biliaires	+
Indican	0
Sucres	0

Ce chien présente donc une lymphadénie aleucémique. Il est hospitalisé au chenil de Médecine.

Traitement :

Le 22 février :

Je fais une injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P.

Dans les jours qui suivent, je constate que l'animal a très peu d'appétit. Sa température reste normale, mais il est triste et très abattu.

Le 25 février :

Nouveaux examens sanguins :

— *Numération globulaire :*

Globules rouges.	5 310 000
Globules blancs.	4 700

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires :	
neutrophiles.	88 %
éosinophiles.	0 %
Lymphocytes.	8 %
Monocytes.	4 %

L'appétit étant capricieux, il est administré 30 cm^3 de sérum glucosé tous les jours.

Le 26 février :

On note une diminution nette du volume des ganglions.

Je fais une nouvelle injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P.

Au cours de l'injection, l'animal a bougé et un peu de produit est injecté en dehors de la veine.

Du 26 février au 4 mars :

On note une diminution importante du volume des adénopathies. Mais des pesées régulières nous montrent que l'animal continue à maigrir.

A la suite de l'injection du produit en dehors de la veine, il s'est développé une escarre sèche.

Le 5 mars :

Nouveaux examens sanguins :

— *Numération globulaire :*

Globules rouges.	4 640 000
Globules blancs.	4 000

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires :

éosinophiles.	1 %
neutrophiles.	87 %
Lymphocytes.	9 %
Monocytes.	3 %

On constate qu'il y a peu de changement dans la formule sanguine.

L'état général de l'animal se détériorait de plus en plus: nous avons conseillé au propriétaire de sacrifier l'animal. Il ne nous a point autorisé à pratiquer l'autopsie.

Conclusion :

Nous constatons que même avec des doses faibles (20 mg du 6870 R.P.), le volume des adénopathies régresse dans des proportions importantes. La formule sanguine a subi peu de variation. Mais le chien n'a pas supporté le produit. Nous devons insister sur le fait que l'injection du 6870 R.P. doit être faite par la voie strictement intraveineuse.

***

Observation n° 9

Chienne. Boxer. poids : 22 kg. présentée en Clinique de Médecine le 30 avril 1963.

A l'inspection. l'animal présente un œdème important de la face; la déglutition est difficile et on note un léger ptyalisme. La respiration est difficile et sifflante. A la palpation, on note une hypertrophie importante de tous les ganglions explorables.

L'auscultation nous révèle au niveau des poumons, la présence de râles crépitants, et une accélération cardiaque.

On a effectué les examens suivants :

1° *Examens sanguins :*

— *Numération globulaire :*

Globules rouges.	3 160 000
Globules blancs.	2 300

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires neutrophiles.	70 %
Lymphocytes.	25 %
Monocytes.	5 %

2° *Analyse d'urine :*

Présence d'albumine (1,20 g) et de pigments biliaires.

Les symptômes observés et les examens effectués nous conduisent à faire le diagnostic d'une lymphadénie aleucémique avec des phénomènes de compression ganglionnaire qui sont à l'origine de cette difficulté de déglutition et de l'œdème de la face.

Traitement :

L'animal est hospitalisé et on lui injecte par voie intraveineuse 10 mg du 6870 R.P. On constate que l'animal accepte bien les aliments liquides et en particulier le lait. Quatre jours après la première injection du 6870 R.P. on est frappé par la régression rapide de l'œdème de la face. En même temps, on note une diminution importante du volume des ganglions.

L'animal paraît plus gai et a une respiration à peu près régulière.

Un nouvel examen de la formule sanguine montre qu'il y a une chute du nombre de globules blancs accompagnée d'une lymphopénie.

— *Numération globulaire :*

Globules rouges	3 000 000
Globules blancs	1 900

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires neutrophiles	84 %
Lymphocytes	10 %
Monocytes	6 %

On a décidé de ne pas faire une nouvelle injection du 6870 R.P. et de suivre l'évolution de la maladie. Malheureusement, le propriétaire de l'animal est venu le chercher et on l'a perdu de vue.

Conclusion :

Ce cas est extrêmement intéressant, car, après l'injection de 10 mg seulement du 6870 R.P., nous notons une régression parallèle du volume des ganglions et des phénomènes secondaires causés par l'hypertrophie ganglionnaire.

***

Observation n° 10

Chienne, Briard, hospitalisée le 11 mars 1963. La chienne présente une hypertrophie légère des ganglions sous-maxillaires, parotidiens et préscapulaires.

L'animal se nourrit bien et paraît assez gai. L'examen sanguin révèle une formule leucocytaire normale et un faible taux d'hématies.

L'animal est atteint d'une lymphadénie aleucémique à sa phase du début.

Le 12 mars :

Je fais à l'animal une injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P.

Le 15 mars :

On remarque une légère diminution du volume des ganglions. L'état de l'animal est très satisfaisant.

Je pratique de nouveaux examens sanguins, dont on trouvera les résultats plus loin.

Le 21 mars :

Le volume des ganglions a continué à régresser et est devenu presque normal. L'animal a un bon état général. Je fais de nouveaux examens sanguins.

	AVANT LE TRAITEMENT	APRÈS INJECTION DE 10 MG DU 6870 R.P. LE 15-3-63	APRÈS INJECTION DE 10 MG DU 6870 R.P. LE 21-3-63
Numération globulaire :			
— Globules rouges.	2 990 000	3 000 000	4 300 000
— Globules blancs.	6 750	6 000	2 100
Formule leucocytaire :			
— Polynuclé-neutro.	68 %	70 %	76 %
— Lymphocytes.	20 %	20 %	12 %
— Monocytes.	12 %	10 %	12 %

Nous constatons qu'il y a une légère chute du nombre des globules blancs une semaine après la première injection. et que deux semaines plus tard s'est installée une leucopénie.

Conclusion :

Après une seule injection de 10 mg du 6870 R.P., nous avons noté une régression totale du volume des ganglions

et l'animal a quitté le chenil pratiquement guéri. L'effet leucopéniant du produit est à noter, même quand il est employé à des doses faibles.

Vers la fin du mois d'avril, le propriétaire est venu à l'école pour soigner une autre bête; il m'a affirmé que la chienne allait très bien.

Donc on peut conclure à une guérison clinique pour ce cas.

*
**

Observation n° 11

Chien, Basset, âge : 7 ans, poids : 13 kg, présenté en Clinique de Médecine le 14 avril 1963.

Ce chien présente une hypertrophie généralisée de tous ses ganglions explorables. Sa température est de 38,5°C et son état général est très mauvais. La formule sanguine est normale.

L'animal est atteint d'une lymphadénie aleucémique et le mauvais état général de l'animal laisse supposer que la maladie est dans sa phase terminale.

L'animal est hospitalisé.

Le 16 avril :

Je fais une injection intraveineuse d'une demi-ampoule (5 mg) du 6870 R.P.

Le 17 et le 18 avril :

L'animal ne se nourrit pas. Sa température est subnormale et il reste couché au fond de sa cage. Je lui injecte 20 cm^3 de sérum glucosé en sous-cutanée.

Le 20 avril :

L'animal est trouvé mort dans sa cage.

A l'autopsie, on note les lésions suivantes :

— hypertrophie de tous les ganglions;
— lésions d'entérite et de gastrite aiguë;
— sur le rein, on note la présence d'infarcti;
— le cœur est en systole et signe une mort rapide;
— foie : léger mouvement de cirrhose;
— la rate est congestionnée.

Conclusion :

Le traitement est inopérant quand la maladie est à sa phase terminale.

⁂

Observation n° 12

Chienne de race commune, poids : 18 kg, présentée à la Clinique de Médecine le 5 mars 1963.

Cette chienne présentait des adénopathies, dures, mobiles sous la peau et non douloureuses.

L'examen sanguin révèle une formule à peu près normale.

La chienne est atteinte d'une lymphadénie aleucémique.

Elle est hospitalisée.

Traitement :

Je fais à l'animal une injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P.

Dans les jours qui suivent, on note une légère diminution de l'appétit, mais l'animal conserve sa gaîté.

Les ganglions sous-maxillaires, parotidiens et préscapulaires voient leur volume diminuer rapidement, tandis que les poplités restent stationnaires.

Cinq jours après la première injection, je fais de nouveaux examens sanguins.

— *Numération globulaire :*

Hématies.	2 180 000
Globules blancs.	1 900

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires :	
neutrophiles.	87 %
éosinophiles.	1 %
Lymphocytes.	10 %
Monocytes.	2 %

On note une chute du nombre des globules blancs accompagnée d'une lymphopénie.

Le propriétaire de l'animal est venu le chercher le 13 mars, et il nous l'a ramené une semaine plus tard pour contrôler l'évolution de la maladie.

Le volume des ganglions a régressé totalement et l'animal a un très bon état général.

Conclusion :

On note une disparition complète des adénopathies avec une dose d'attaque de 10 mg du 6870 R.P.

*
**

Observation n° 13

Chienne, Caniche, poids : 23 kg, présentée à la Clinique de Médecine le 9 mars 1963.

La chienne présentait des adénopathies généralisées, dures, indolores et non adhérentes à la peau.

La formule sanguine est normale.

Il s'agit d'une lymphadénie aleucémique.

Traitement :

La chienne est hospitalisée et je lui fais une injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P.

Dans les jours qui suivent l'injection, je note chez l'animal des vomissements et de l'asthénie. Je fais prendre à l'animal du « sirop de citrate de soude ».

Le 14 mars :

Je pratique un nouvel examen de la formule sanguine.

— *Numération globulaire :*

Hématies.	6 200 000
Globules blancs.	2 300

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires.	73 %
Lymphocytes.	22 %
Monocytes.	5 %

La formule sanguine a peu changé, alors qu'on assiste à une disparition rapide des adénopathies.

Conclusion :

Une semaine après la première injection du 6870 R.P. l'animal a quitté le chenil, pratiquement guéri.

*
**

Observation n° 14

Chienne, Daubermann, 10 ans, présentée à la Clinique de Médecine le 23 mai 1963.

La chienne présentait une hypertrophie ganglionnaire généralisée. Sa température est sub-fébrile et ses muqueuses sont injectées.

Sa formule sanguine est la suivante :

— *Numération globulaire :*

Globules rouges	6 330 000
Globules blancs	2 300

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires :	
neutrophiles	82 %
éosinophiles	0,5 %
Lymphocytes	13 %
Monocytes	4 %

La chienne est atteinte d'une lymphadénie aleucémique.

Traitement :

Le 25 mai :

Je fais une injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P. L'animal n'est pas hospitalisé et le propriétaire nous le ramène tous les matins.

Du 26 au 29 mai :

L'animal présente des troubles digestifs, vomissements, anorexie et soif intense.

Sa température était sub-normale, alors que le volume des ganglions régressait.

Le 30 mai :

Une nouvelle numération globulaire nous montre qu'il y a une chute importante du nombre de globules blancs qui passent de 2 300 à 1 200.

— *Numération globulaire :*

Globules rouges	5 500 000
Globules blancs	1 200

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires neutrophiles.	75 %
Lymphocytes.	18 %
Monocytes.	7 %

On a tenté une transfusion avec du sang citraté prélevé chez un chien donneur.

Le 2 juin :

Le propriétaire de l'animal nous a prévenu que son chien est mort.

Conclusion :

Dans ce cas aussi nous avons noté cette fonte ganglionnaire. Mais le traitement a été entrepris sans doute de façon tardive. Il est à noter que la leucopénie s'est installée précocément et avec une dose relativement faible (10 mg) du 6870 R.P.

*
**

Observation n° 15

Chien de race commune, poids : 16 kg. Ce chien présentait des adénopathies, dures, mobiles sous la peau et non douloureuses. La température de l'animal est normale et son état général est satisfaisant. La formule sanguine est normale.

L'animal est atteint d'une lymphadénie aleucémique.

Traitement :

Je fais à l'animal une injection intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P.

Je ne note pas de troubles digestifs dans les jours qui suivent l'injection. L'animal garde un bon état général.

Les ganglions ont vu leur volume diminuer progressivement.

Conclusion :

Dans ce cas. on peut parler d'une guérison clinique totale.

⁂

Observation n° 16

Chienne de race commune, poids : 24 kg, présentée à la Clinique de Médecine le 8 mai 1963.

Cet animal est atteint d'une lymphadénie aleucémique.

Le propriétaire ne veut pas hospitaliser sa chienne.

Le 8 mai :

Je fais une injection intraveineuse du 6870 R.P.

Le 13 mai :

L'animal est présenté à la consultation :

Les adénopathies ont fondu, mais la température de l'animal est de 40.2°C. Je fais un traitement symptomatique à base d'antibiotiques.

Le 16 mai :

L'animal est de nouveau présenté à la consultation :

Sa température est devenue normale, et il y a une disparition complète des adénopathies.

Je fais de nouveaux examens sanguins :

— *Numération globulaire :*

Globules rouges.	4 200 000
Globules blancs.	3 200

— *Formule leucocytaire :*

Le prélèvement sanguin a été mal fait et la lecture est impossible.

Conclusion :

On note une fonte rapide des adénopathies; donc, il y a une amélioration très nette de cette lymphadénie aleucémique du chien par le 6870 R.P.

CONCLUSION :

RÉSULTATS OBTENUS ET CONCLUSIONS PRATIQUES A FORMULER

I. Résultats obtenus

A la fin de cette étude il nous paraît logique de faire un tableau analytique des résultats obtenus.

Dans un premier temps de notre travail, nous avons traité cinq chiens qui présentaient des tumeurs mammaires diverses, avec ou sans métastases.

Nous avons utilisé pour l'administration du produit la voie intraveineuse et surtout la voie buccale. Cette dernière voie paraît être bien supportée par l'animal.

Dans aucun de ces cas, nous n'avons noté un effet quelconque du 6870 R.P. sur les tumeurs mammaires. Par contre, on peut dire que le produit utilisé à forte dose est leucopéniant, et que, dans un cas, le nombre des globules blancs a continué à décroître même après l'arrêt du traitement. En effet, le médicament stoppe la genèse des globules blancs. Il en résulte une diminution rapide du nombre de ces globules; mais, lorsqu'on arrête le traitement, le nombre continue à décroître parce que les globules blancs ont une durée de vie brève et qu'au fur et à mesure qu'ils meurent, ils ne sont pas remplacés.

La deuxième partie de notre expérimentation a porté

essentiellement sur le traitement de onze chiens atteints de lymphadénie aleucémique. Nous avons utilisé la voie intraveineuse pour l'administration du produit.

Les trois premiers sujets reçurent des doses allant de 20 à 100 mg du 6870 R.P. Nous avons noté chez eux une disparition nette et rapide de l'adénopathie, mais nous avons observé divers accidents :

— *Accidents digestifs :* anorexie, vomissement, constipation, suivis d'un amaigrissement des sujets.

— *Accidents sanguins :* Il y a une perturbation de la formule sanguine s'accompagnant souvent d'une chute du nombre des globules blancs.

Dans deux cas, nous avons noté l'apparition d'un syndrome hémorragique qui fut fatal pour les animaux.

Instruit par l'effet nocif des fortes doses du 6870 R.P. chez le chien, nous avons limité le traitement à une dose d'attaque qui est de 10 mg par sujet dont le poids est supérieur à 15 kg.

Sur huit animaux ainsi traités, deux sont morts, et dans cinq cas, nous avons noté une disparition complète des adénopathies et une nette amélioration de l'état général des sujets. Chez ces animaux, les accidents digestifs furent de brève durée, tandis que les accidents sanguins étaient moins marqués.

II. Conclusions pratiques a formuler

Notre expérimentation était assez limitée car durant toute une année scolaire il ne s'est présenté à la Clinique de Médecine que onze chiens atteints de lymphadénie aleucémique. Cependant, d'après les résultats exposés plus

haut, nous devons dire que l'indication majeure du 6870 R.P. chez le chien est la lymphadénie aleucémique.

Le traitement comportera une injection par voie strictement intraveineuse de 10 mg du 6870 R.P. qu'on renouvèlera une semaine plus tard si la fonte ganglionnaire n'est pas totale. Au cours du traitement, il faut surveiller les variations de la formule sanguine et en particulier celles du taux des globules blancs.

Les chances de succès de cette thérapeutique seront d'autant plus grandes que la maladie sera traitée dans sa phase de début.

Nos observations ont porté essentiellement sur les animaux de la race canine et sur des cas cliniques précis. Il serait intéressant d'étendre cette expérimentation aux autres espèces domestiques et d'étudier en particulier quel serait l'effet du 6870 R.P. dans la papillomatose bovine.

Vu : *Le Professeur de l'École Vétérinaire,*
Rapporteur,
E. DARRASPEN.

Vu : *Le Directeur de l'École Vétérinaire,*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
DARDENNE.

Vu : *Le Doyen,*
pour le Doyen, l'Assesseur,
BLANC.

N° 708.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 29 avril 1964.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

Brion (A.) et Fontaine (M.). — Sur le traitement des leucoses myéloïdes du chien. *Bul. de l'Ac. Vét.*, 1957, 30, 299-305.

Clark. — Traitement de la leucémie par la méchloréthamine. *Vét. Méd.*, 1952, 47, 211-212.

Davainville. — Essais de traitement des leucoses du chien par la colchicine. *Th. Doct. Vét.*, Paris, 1954.

Drieux (H.). — Les leucoses bovines. *Rec. Méd. Vét.*, 1955, 131, 887 à 915.

Englert (H.K.) et Gobel (F.). — Traitement de la leucose du chien par la moutarde azotée. *Tierarztl. Umsch.*, 1954, 9, 39-42.

Vergé (J.) et Drieux (H.). — Les leucoses des mammifères. *Rec. de Méd. Vét.*, 1941, 117, 97-112, 129-149.

Lemaire (G.). — Desacétyl Thiocolchicine en pathologie canine. *Thèse*, Alfort, 1957, n° 48.

Liégeois. — Traité de Pathologie médicale des animaux domestiques, 1955.

Besançon (F.). — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. *Précis de Pathologie Médicale*, tome VII, 90, 565.

Pary-Lavedan. — Chimiothérapie des cancers. *Revue du Praticien*, fév. 1959, tome IX, n° 5, p. 465.

Denoix (P.). — Tendances actuelles du traitement du cancer. *Revue du Praticien :* L'année du praticien. Tome XII, n° spécial 31 *bis*, p. 64.

Bernard (J.). — Nouvelles chimiothérapiques des cancers et leucémies chez l'enfant. *Journées Pédiatriques*, 1957, 161-168.

Bernard (J.). — Recherches récentes sur le traitement des leucémies et des cancers. *Journées Méd. Inter. de Nice*, 9-11 novembre 1958; in *Gazette des Hôp.*, 1958, 1091, 308.

Bernard (J.). — Chimiothérapie des cancers et des leucémies. *Presse Méd.*, 1959, 67, 8, 305-308.

Bernard (J.), Masbernard (A.) et Lavedant (Ch.). — Myxosarcome de l'épiploon. Stabilisation depuis trois ans après traitement par E 39. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, 32-33, 1266-1270.

Bernard (J.), Mathé (G.) et Weil (M.). — Traitement par le E 39 des hémopathies malignes chroniques et d'autres affections tumorales (étude portant sur cent malades). *Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques*, 1957, 9, 920-928.

Celice (J.) et Aubert (P.). — Maladie de Hodgkin. *Feuillets du Praticien*, 1958, 178, 417-422.

Domagk (G.). — Histologische Veränderugne experimentellen und menschlichen Tumoren nach Darreichung von Zytostatika. *Deutsche Med. Wschr.*, 1956, 81, 101.

Gernez-Rieux (Ch.), Gautier (P.), Goudemand (M.) et Voisin (C.). — Essais de traitement des néoplasies généralisées par le cytostatique E 39. *Lille Méd.*, 1957, 2, 127-133.

Gernez-Rieux (Ch.), Voisin (C.), Goudemand (M.), Macquet (V.), Fournier (P.) et Corsin (L.). — Essais de chimiothérapie dans le cancer primitif du poumon. *Lille Méd.*, 1960, 5, 1, 47-52.

Gilbert, Dreyfus, Zara (M.), Sebaoun (J.), Muhlstein (N.), Philbert (M.). — Trente cas de cancer traités par l'E 39. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, 73, 951-969.

Guelfi (J.), Chevrel (M.-L.), Nicol (M.), Richier (M.-E.). — L'E 39 et la formule sanguine. *Presse Méd.*, 1958, 66, 8, 162.

Janbon (M.), Bertrand (L.), Bertrand (A.), Flandre (O.). — Traitement des récidives et métastases du sein par un dérivé du groupe éthylène-imine-quinone

(E 39 ou 6870 R.P.). *Montpellier Chirurg.*, 1957, 14, 105-118.

Janbon (M.), Bertrand (L.), Bertrand (A.), Flandre (O.). — Essai de traitement des cancers avancés par un dérivé du groupe éthylène-imine-quinone. *Montpellier Méd.*, 1958, 53, 6, 863-864.

La Chapèle (A.-P.), Hirtz (G.). — Où en est la chimiothérapie anticancéreuse ? *J. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1959, 1, 156-161.

Laisne (P.). — Vingt-cinq cas de cancers traités par l'E 39. *Thèse*, Rennes, 1958.

Najean (Y.). — Leucoses chroniques. *Concours Méd.*, 1959, 16, 1857-1858.

Najean (Y.). — Utilisation en hématologie des antimitotiques et des antimétabolites. *Concours Méd.*, 1962, 6, 805-811.

Olmer (J.). — L'E 39. Journées de la Clin. Méd. Thér., Marseille, 1957, 6-8 juin. In *Concours Méd.*, 1958, 7, 826.

Pestel (M.). — Chimiothérapie des cancers avancés. *Concours Méd.*, 1960, 10, 1249.

Olmer (J.), Godefroy (G.), Serradimigni. — Action du 6870 R.P. (E 39) dans les réticulopathies malignes. *Marseille Méd.*, 1958, 8, 1-19.

Vilette (H.). — Essais de traitement des néoplasies généralisées par le diéthylène-imine-quinone-2-5-dipropiloxy-3-6-benzoquinone (6870 R.P.). *Thèse*, Lille, 1958.

Ravina (A.), Eloy (Ph.). — Etat actuel de la chimiothérapie : le diéthylène-imino-dipropyloxy-benzoquinone et ses dérivés. *Presse Méd.*, 1961, 69, 1338-1340.

Ravina (A.), Pestel (M.). — Médications cytostatiques et tumeurs malignes. *Presse Méd.*, 1958, 66, 1111-1112.

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction. 11

II. Première partie. 13

Titre premier : Etude du produit.

A) Historique.
B) Nature chimique, propriétés physiques et physico-chimiques.
C) Etude expérimentale.

Titre second : Brève analyse des différents travaux effectués sur le 6870 R.P. . . 17

A) Epithéliomas et sarcomes non hématopoïétiques.
B) Affections malignes du système hématopoïétique et réticulo-endothélial.

III. Deuxième partie. 21

Titre premier : Présentation du 6870 R.P. . 23

A) Posologie.
B) Voies d'administration.
C) Accidents et suites du traitement.

Titre second : Observations cliniques. 27

A) Observations sur cancers non hématopoïétiques.
B) Observations relatives aux affections malignes du système hématopoïétique et réticulo-endothélial.
1° Les leucoses des carnivores.
2° Observations cliniques.

IV. Conclusions : Résultats obtenus et les conclusions pratiques à formuler. 61